Aus der Chirurgischen Klinik der Univers. München
Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. R. Zenker

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERHALTEN VON LACTAT UND PYRUVAT IM SERUM TEMPORÄR ISCHÄMISCH GESCHÄDIGTER UNTERER GLIEDMAßEN DES MENSCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Manke
aus Hann. Münden

München 1972

Aus der Chirurgischen Klinik der Univers. München
Direktor: Professor Dr.Dr.h.c.R.Zenker

Untersuchungen über das Verhalten von Lactat und Pyruvat im Serum temporär ischämisch geschädigter unterer Gliedmaßen des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Werner Manke

aus Hann.Münden

München 1972

Referent : Privatdozent Dr. H.M.Becker

Korreferent : Professor Dr.Dr.h.c. R.Zenker

Dekan : Professor Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 25.7.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0030

Inhalt

Seite

Einleitung 1

Krankengut und Methodik 3

Ergebnisse 6

A) Übersicht über die Meßergebnisse des gesamten Untersuchungsgutes.
1) Lactat- und Pyruvatkonzentrationen 6
2) Venöse Lactat- und Pyruvatkonzentrationen bezogen auf die arteriellen Werte 7
3) Das Verhältnis von Lactat zu Pyruvat 8
4) Venöse Lactat-Pyruvat-Quotienten bezogen auf die arteriellen Quotienten 9

B) Abhängigkeit der unter Ischämie beobachteten Metabolitveränderungen vom Schweregrad der Verschlußkrankheit.
1) Lactat- und Pyruvatkonzentrationen 1o
2) Venös-arterielle Prozentverhältnisse und arterio-venöse Differenzen 11
3) Das Verhältnis von Lactat zu Pyruvat 12
4) Venös-arterielle Prozentverhältnisse der Lactat-Pyruvat-Quotienten 13

C) Abhängigkeit der unter Ischämie beobachteten Metabolitveränderungen von der Ischämiedauer.
1) Lactat- und Pyruvatkonzentrationen 14
2) Venös-arterielle Prozentverhältnisse 15
3) Das Verhältnis von Lactat zu Pyruvat 17
4) Venös-arterielle Prozentverhältnisse der Lactat-Pyruvat-Quotienten 18

Diskussion 2o

Zusammenfassung 25

Schrifttum 26

Einleitung

Die Bezeichnung "Angiologie" hat sich erst nach dem Kriege zunehmend als begriffsverbindender Terminus verbreitet(23) und beinhaltet das Gebiet der krankhaften Veränderungen an den Gefäßen.
Nach RATSCHOW(23)läßt sich eine Einteilung in Angioorganopathien,Angioneuropathien und Angiolopathien vornehmen.Den Angioorganopathien zugehörig ist der Sammelbegriff "arterielle Verschlußkrankheiten".
Das Ziel aller Behandlungsverfahren ist die Wiederherstellung einer normalen Durchblutung(23).In der Therapie der arteriellen Verschlußkrankheiten kommt dabei den operativen Maßnahmen eine große Bedeutung zu.
Die Chirurgie der großen Schlagadern hat sich in den letzten 2o Jahren immer mehr zu einer rekonstruktiven Chirurgie(7) entwickelt.Als gefäßrekonstruktive Eingriffe stehen die Umgehungstransplantationen(Kunststoff-oder autologer Venen-Bypass)und die Ausschälplastiken(Thrombendarteriektomie in offener und halbgeschlossener Form)zur Verfügung.
Voraussetzung für derartige Eingriffe an Arterien ist die Unterbrechung des Blutzustroms,was eine temporäre intraoperative Ischämie des abhängigen Gewebes zur Folge hat.
Der Pathologe definiert die Ischämie als stärksten Grad der Anämie,die vollkommene Blutleere(5).
Nach MARX(17)ist Ischämie "ein Absinken des Blutdurchflußvolumens in einem solchen Grade,daß Veränderungen des Stoffwechsels Störungen der Funktionen in allen Abstufungen bis hin zum irreversiblen morphologischen Gewebsuntergang bewirken."
Diese Definition engt den Begriff der Ischämie also nicht auf die absolute Blutleere ein,sondern gibt die Möglichkeit,der totalen Ischämie eine relative gegenüberzustellen.Um letztere handelt es sich meist bei operativen Eingriffen an Arterien.
Zur Klärung der Einwirkung einer solchen operativ bedingten relativen Ischämie einer Gliedmaße auf den Stoffwechsel der

betroffenen Muskulatur wurde die Lactat-und Pyruvatproduktion des Muskels unter dieser Bedingung untersucht.Milch-und Brenztraubensäure geben zuverlässige Hinweise auf den intrazellulären Redoxzustand von $NAD^+/NADH+H^+$ und sind somit relativ leicht zu bestimmende Indikatoren für anaerobe Stoffwechselumstellungen der Zelle unter einer belastenden oder gar schädigenden O_2-Mangelversorgung(1o).
Als Ausdruck einer solchen hypoxischen Gewebsschädigung durch intraoperative Ischämie sind Fuß-und Knöchelödeme nach gefäßchirurgischen Eingriffen in der vorgeschalteten arteriellen Etage zu beobachten.Neben der Vorschädigung durch das Ausmaß der bestehenden Erkrankung ist die Dauer der Ischämie als auslösende Ursache anzusehen(1).
Diese Beobachtungen gaben den Anstoß zur vorliegenden Untersuchung.Von Interesse waren die Abhängigkeit der Metabolitveränderungen(Lactat,Pyruvat)vom Schweregrad der bestehenden arteriellen Verschlußkrankheit und von der Dauer der intraoperativen Ischämie.In einigen Fällen wurden Einflüsse von seiten der Narkose berücksichtigt.

Krankengut und Methodik

Die Untersuchung wurde an 43 Patienten vorgenommen,die wegen Verschlüssen im Bereich der arteriae iliacae und arteriae femorales zur Operation kamen.Der gefäßrekonstruktive Eingriff bestand im Entfernen des verschließenden Materials mittels Endarteriektomie oder im Überbrücken der verschlossenen Gefäßstrecke durch Kunststoff-und Venen-Bypass.
Die Schweregrade der Erkrankungen umfassten Stadium II bis Stadium IV.Eine Definition der Stadien der Gefäßverschlußkrankheiten wird nach LERICHE/FONTAINE wie folgt gegeben:

Stadium I — Keine Beschwerden,lediglich auffallender Pulsstatus(z.B.fehlende Fußpulse),keine Funktionseinschränkung.

Stadium II — Claudicatio intermittens mit Gehstreckenverkürzung ohne Ruheschmerz beim Liegen und ohne trophische Störungen;meist pathologischer Lagerungstest.

Stadium III — Ruheschmerz beim Liegen,hochpathologischer Lagerungstest,keine trophischen Störungen.

Stadium IV — Dauerschmerz,trophische Störungen mit Nekrosen und Gangrän(auch trophische Ulcera).

Die operativ bedingten Ischämiezeiten lagen zwischen 22 und 137 Minuten.
Der Annahme zufolge,daß nach Wiedereröffnen der operativ unterbundenen Strombahn das einschießende Blut die im Muskel angehäuften Stoffwechselprodukte fortspült und dadurch ein Bild der dort bestehenden Situation gibt,wurden die Lactat-und Pyruvatbestimmungen statt im Muskel im Blut vorgenommen.Es hat sich erwiesen,daß infolge eines bestehenden Diffusionsgleichgewichtes mit hinreichender Verläßlichkeit von Veränderungen der Metaboliten im Blut auf diejenigen in der Zelle zu schließen ist(10,11,12,13,19).
Die Blutproben wurden aus der Femoralarterie und -vene des

Operationsgebietes zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

1) präischämisch: vor dem Abklemmen der zu eröffnenden Arterie,

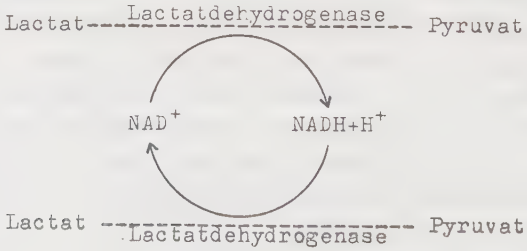
2) postischämisch: 2,4,7 und 1o Minuten nach Wiederfreigabe der Durchströmung des Operationsfeldes.

Zur Prüfung des Narkoseeinflusses auf die Lactat- und Pyruvatproduktion des Muskels wurden bei 4 der 43 Patienten noch zu zwei weiteren Zeitpunkten Blutproben entnommen:

1) unmittelbar vor der Narkose durch Punktion der Femoralgefäße,

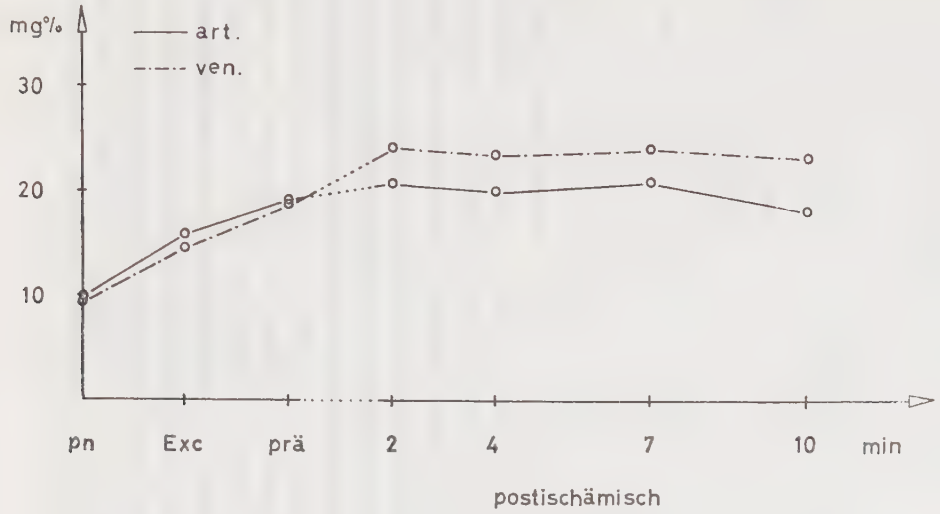
2) einige Minuten nach den generalisierten Muskelkontraktionen des Narkose-Excitationsstadiums.

Die Entnahmestelle war zu jedem Zeitpunkt dieselbe, entnommen wurden jeweils eine arterielle und eine venöse Probe von 5ccm, die sofort mit einem gleichen Volumen Perchlorsäure intensiv vermischt wurden. Der nach 1o-minütiger Zentrifugierung bei 3ooo U/min. gewonnene Überstand wurde filtriert und anschließend verarbeitet oder bis zur Bestimmung bei +4°C aufbewahrt. Die Untersuchung der Blutproben erfolgte mittels der BOEHRINGER Test-Kombinationen. Als Photometer stand ein ZEISS-Elko III mit einem Hg-Filter von 365nm zur Verfügung.
Den Bestimmungen liegt folgende Reaktion zugrunde:



Das an dieser Reaktion teilnehmende Coenzym ist das Nicotinamid-adenin-di-nucleotid(NAD),das als H_2-Überträger fungiert.In der Reaktionsrichtung Lactat ---> Pyruvat entsteht seine reduzierte Form,die die Eigenschaft hat,bei 340nm Licht maximal zu absorbieren.Jedes Mol reduziertes NAD^+ entspricht einem Mol dehydriertem Lactat.Mit dem Photometer ist die nach Beendigung der Reaktion angestiegene Lichtabsorption als Extinktion zu messen.Nach LAMBERT und BEER(8)besteht zwischen der gemessenen Extinktion und der Konzentration des absorbierenden Stoffes die Beziehung $E=c \cdot d \cdot k$ (d=Schichtdicke der eingebrachten Lösung,k=molarer Extinktionskoeffizient,eine stoffspezifische Größe).
Die Reaktion ist reversibel und wird dann zur Pyruvatbestimmung herangezogen.
Zur Testung der Signifikanzen wurde die Students-t-Verteilung benutzt.

Abb. I



Lactatkonzentrationen der Gesamtgruppe (n=43)

Ergebnisse

In den Versuchsanleitungen der BOEHRINGER-Test-Kombinationen werden die Vollblutnormalwerte für Lactat mit 6-16mg% und für Pyruvat mit o.4-o.6mg% angegeben.

A) Gesamtgruppe

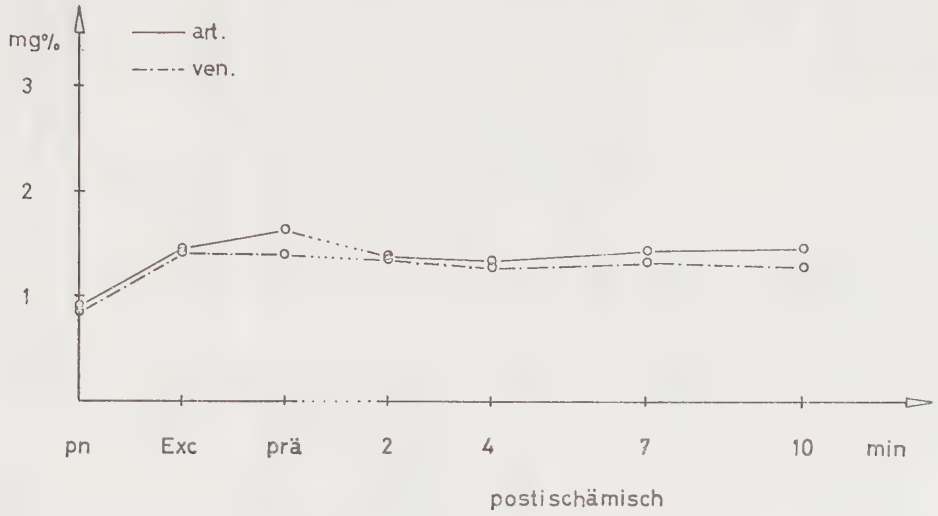
1) Lactat-und Pyruvatkonzentrationen(Abb.I,II).

Die gemessenen Milchsäurekonzentrationen zeigen eine erhebliche Streuung von 3.8mg% bis 57.3mg%.Die Mittelwerte liegen zu allen Blutentnahmezeitpunkten über der oberen Grenze der Norm von 16mg%.Ein anderes Bild ergeben die bei 4 Patienten vor Narkosebeginn und kurz nach dem Excitationsstadium abgenommenen Proben, in denen das Lactat zwar ansteigende Tendenz zeigt,aber noch innerhalb des Normbereiches bleibt.
Für das Pyruvat trifft Ähnliches zu,die Einzelwerte liegen zwischen o.22mg% und 3.85mg%.Es finden sich alle Mittelwerte einschließlich der pränarkotischen erhöht.
Alle im folgenden aufgeführten Zahlen sind Mittelwerte.

	Lactat(in mg/1ooml Vollblut)				
	art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$	
pränarkotisch	1o.o	±1.o	9.4	±o.7	
Excitationsstadium	15.9	±1.6	14.5	±1.2	
präischämisch	19.2	±1.4	18.8	±1.2	P=o.o5
2min.postischämisch	2o.7	±1.8	24.1	±1.7	
4min. "	2o.o	±1.7	23.4	±1.6	
7min. "	2o.8	±1.7	24.o	±1.6	
1omin. "	18.1	±1.6	22.9	±1.5	

$s_{\bar{x}}$=Standardabweichung des Mittelwertes

Abb. II



Pyruvatkonzentrationen der Gesamtgruppe (n=41)

	Pyruvat(in mg/1ooml Vollblut) art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$
pränarkotisch	o.91	±o.1	o.87	±o.2
Excitationsstadium	1.48	±o.1	1.45	±o.1
präischämisch	1.64	±o.1	1.41	±o.1
2min.postischämisch	1.41	±o.1	1.38	±o.1
4min. "	1.35	±o.1	1.28	±o.1
7min. "	1.43	±o.1	1.33	±o.1
1omin. "	1.47	±o.1	1.3o	±o.1

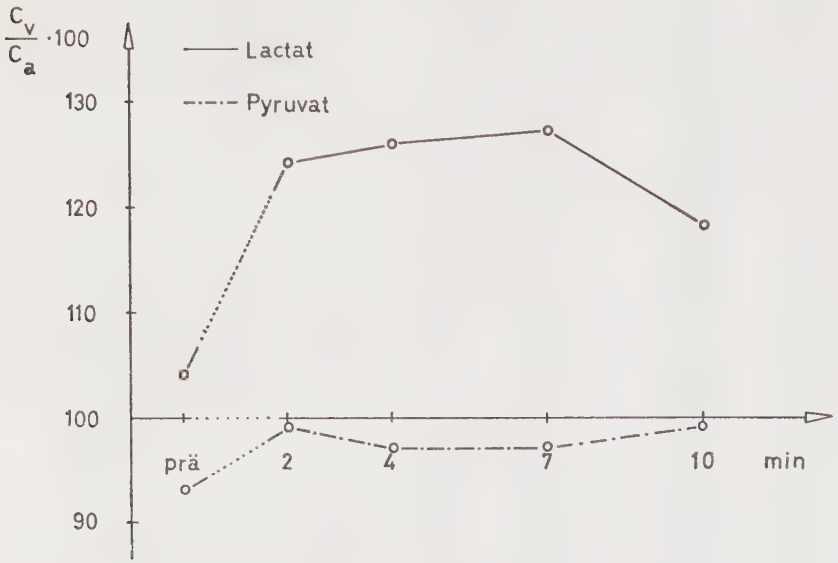
Die Muskulatur reagiert offenbar auf die Narkoseeinleitung mit arteriell wie venös gleichermaßen ablesbaren starken Konzentrationssteigerungen von Lactat und Pyruvat.Die folgende Ischämie ruft dagegen nur einen venösen Milchsäureanstieg hervor,bewirkt beim Pyruvat sogar arteriell wie venös ein Wiederabsinken des Blutspiegels.

2) Venöse Lactat-und Pyruvatkonzentrationen bezogen auf die jeweiligen arteriellen Konzentrationen in Prozent(Abb.III).

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Metaboliten im venösen Blut,das ja den direkten Abfluß und folglich auch Schlackenträger aus dem ischämiebelasteten Muskel darstellt. Reelle Vergleichsmöglichkeiten ergeben sich nur durch Berücksichtigung des jeweiligen arteriellen Blutspiegels.Das wird erreicht durch prozentuale Quotientenbildung und zusätzlich durch a-v-Differenz-Bildung.
Die arithmetischen Mittel bedingen gelegentlich ein abweichendes Verhalten von Quotienten zu Differenzen.

Zukünftig soll bedeuten:
1)=präischämisch,2)= 2min.postischämisch,3)= 4min.postischämisch,4)= 7min.postischämisch,5)= 1omin.postischämisch.

Abb. III



Venös-arterielles Prozentverhältnis von Lactat und Pyruvat.
Gesamtgruppe (n=41 bzw. 38)

C_a= arterielle Konzentration ; C_v= venöse Konzentration
D= arterio-venöse Differenz

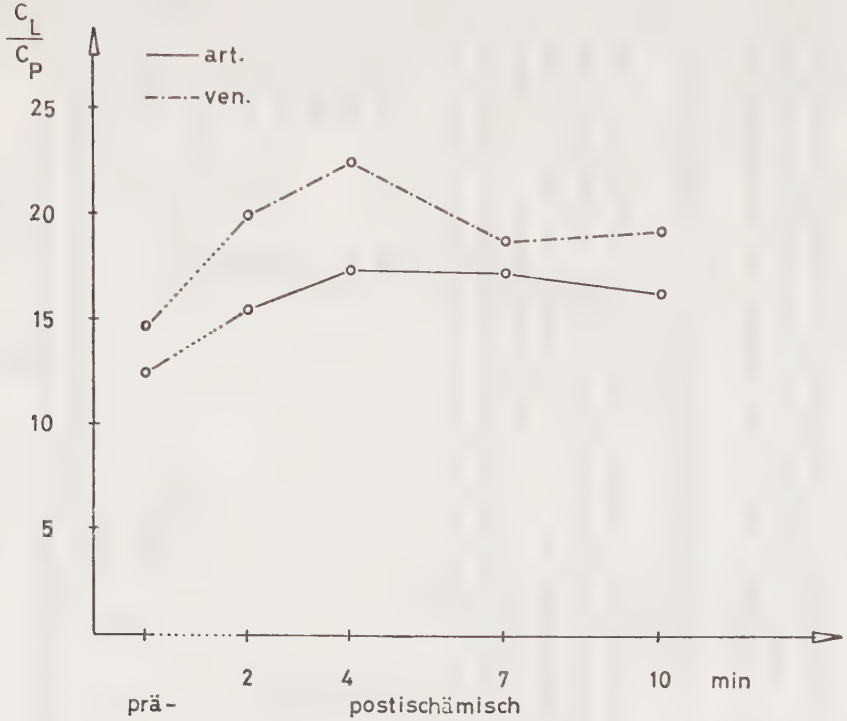
Lactat $\frac{C_v}{C_a}\cdot 100$	$s_{\bar{x}}$	D	Pyruvat $\frac{C_v}{C_a}\cdot 100$	$s_{\bar{x}}$	D
1) $104_{P=0.01}$	±3.0	+0.2	93	±5.1	+0.21
2) 124	±5.2	-3.9	99	±5.1	+0.04
3) 126	±7.5	-3.2	97	±2.8	+0.07
4) 127	±9.4	-3.4	97	±4.1	+0.11
5) 118	±4.4	-2.1	99	±3.9	+0.08

Deutlich ist das postischämische Ansteigen der a-v-Differenzen und der venös-arteriellen Quotienten der Milchsäure erkennbar, wobei die venösen Werte höher als die arteriellen liegen. Bei der Brenztraubensäure kommt es postischämisch zu einer Verringerung der stets positiven a-v-Differenzen,was sich in einem Anstieg der Quotienten ebenfalls ähnlich manifestiert.

3) Das Verhältnis von Lactat zu Pyruvat(Abb.IV).

Das Verhältnis von Lactat zu Pyruvat,ausgedrückt durch den Lactat-Pyruvat-Quotienten,ist ein Indikator der intrazellulären $NAD^+/NADH+H^+$-Relation(9)und damit der O_2-Stoffwechsellage.

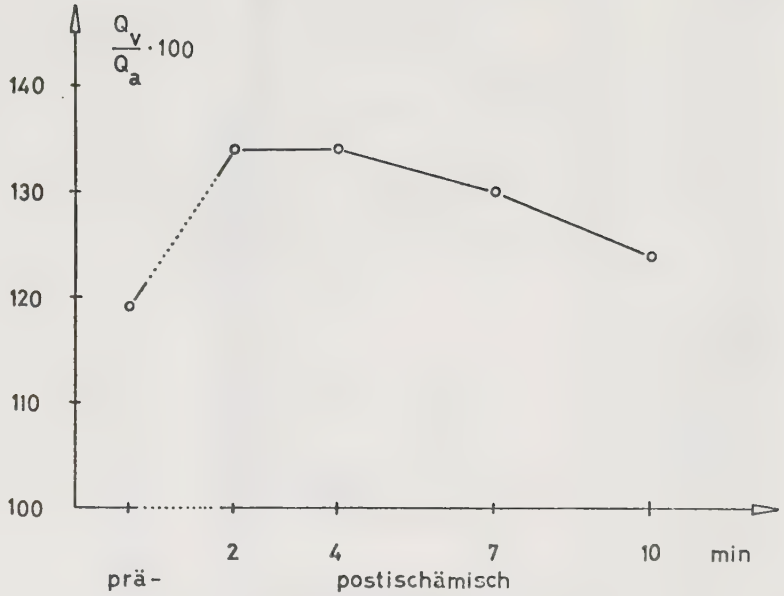
	Lactat(mg/100ml)/Pyruvat(mg/100ml) art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$
1)	12.4	$\pm 0.7_{P=0.01}$	14.7	$\pm 0.8_{P=0.01}$
2)	15.4	±1.0	20.0	±1.4
3)	17.4	±1.5	22.5	±2.0
4)	17.3	±1.5	18.8	±1.8
5)	16.3	±1.2	19.3	±1.5



Lactat-Pyruvat-Quotienten der Gesamtgruppe (n=41)

Abb. IV

Abb. V



Venös-arterielles Prozentverhältnis der Lactat-Pyruvat-Quotienten

Gesamtgruppe (n = 38)

Auf die Ischämie hin steigen arteriell und mehr noch venös die L/P-Quotienten an. Die Anstiege haben eine Signifikanz von P=o.o1.

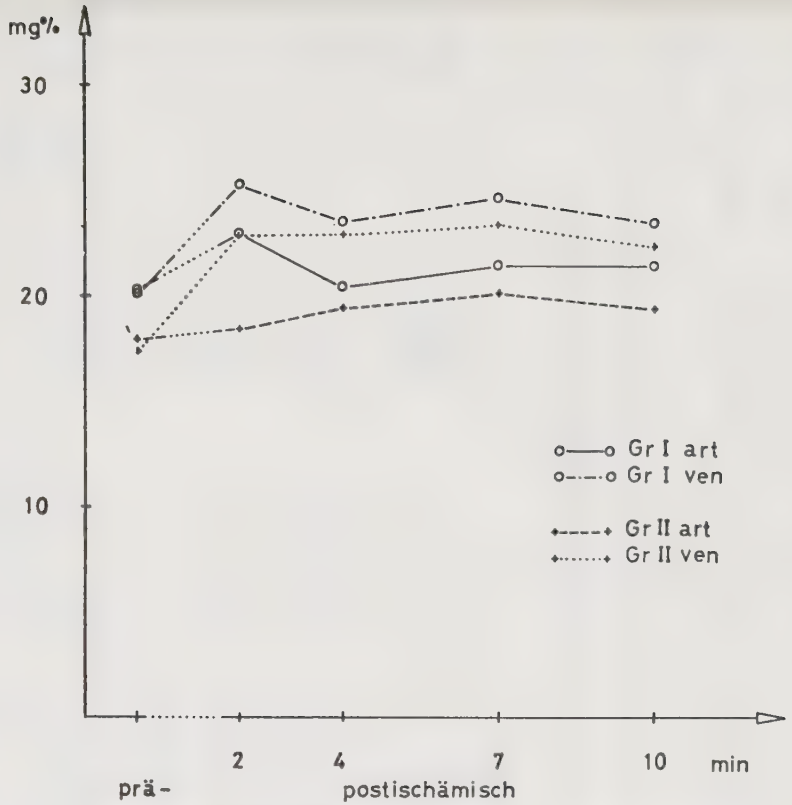
4) Venöse Lactat-Pyruvat-Quotienten bezogen auf die jeweiligen arteriellen Quotienten in Prozent(Abb.V).

Zur genaueren Charakterisierung des Verhaltens der venösen Quotienten wird, analog zum Vorgehen bei den Konzentrationen, deren prozentuales Verhältnis zu den korrespondierenden arteriellen Werten gebildet.

Q_a = arterieller L/P-Quotient ; Q_v = venöser L/P-Quotient

	$\frac{Q_v}{Q_a} \cdot 100$	$s_{\bar{x}}$	
1)	119	±4.8	P=o.o5
2)	134	±7.9	
3)	134	±6.9	
4)	13o	±8.7	
5)	124	±5.9	

Die stets über den arteriellen liegenden venösen Quotienten steigen auf die Ischämie hin deutlich stärker an.



Lactatkonzentrationen der Gruppen I (n=21) und II (n=22)

Abb.VI

B) Abhängigkeit der unter Ischämie beobachteten Metabolitveränderungen vom Schweregrad der Verschlußkrankheit.

Zur Untersuchung einer eventuellen Abhängigkeit der Muskelstoffwechselveränderungen unter Ischämie vom Schweregrad der bestehenden Verschlußerkrankung wurde das Krankengut in zwei Gruppen von 21 bzw. 22 Patienten geteilt:
Gruppe I umfaßt die Stadien II und II-III , Gruppe II die Stadien III und IV nach LERICHE.
Die mittlere Ischämiedauer lag bei 52 bzw. 61min.,so daß ein zeitlicher Störfaktor weitgehend unbedeutend scheint.

1) Lactat-und Pyruvatkonzentrationen(Abb.VI,VII).

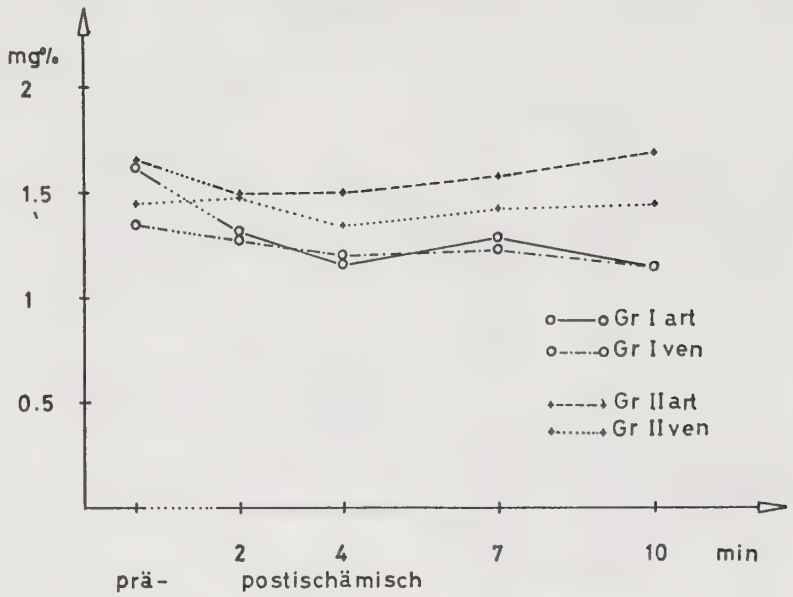
a) Gruppe I

Lactat(in mg/1ooml Vollblut)				Pyruvat(in mg/1ooml Vollblut			
	art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$	art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$
1)	2o.3	±2.2	2o.2	±1.8	1.62	±o.1	1.36	±o.1
2)	23.o	±2.7	25.3	±2.6	1.32	±o.1	1.28	±o.2
3)	2o.5	±2.6	23.6	±2.4	1.17	±o.1	1.21	±o.1
4)	21.5	±2.7	24.7	±2.5	1.29	±o.1	1.23	±o.1
5)	21.4	±2.7	23.5	±2.6	1.16	±o.1	1.16	±o.1

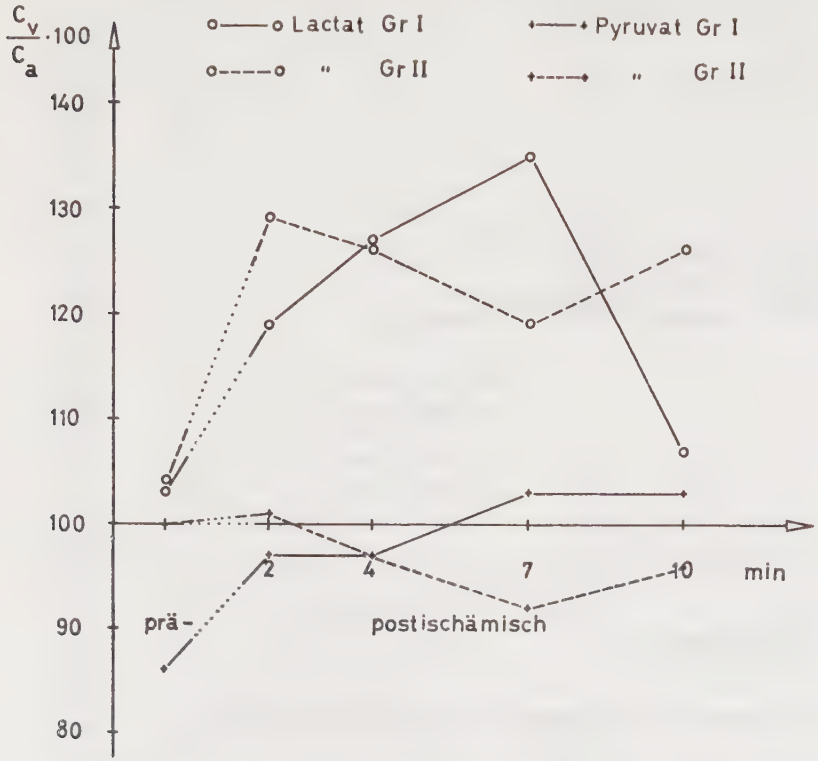
b) Gruppe II

Lactat(in mg/1ooml Vollblut)				Pyruvat(in mg/1ooml Vollblut			
	art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$	art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$
1)	18.1	±1.8	17.4	$\pm 1.5_{P=0.05}$	1.66	±o.2	1.45	±o.2
2)	18.5	±2.3	22.9	±2.1	1.5o	±o.2	1.48	±o.1
3)	19.6	±1.8	23.1	±2.o	1.51	±o.2	1.34	±o.1
4)	2o.2	±1.9	23.4	±1.9	1.58	±o.2	1.43	±o.1
5)	19.5	±1.8	22.4	±1.5	1.69	±o.2	1.44	±o.1

Abb.VII



Pyruvatkonzentrationen der Gruppen I (n = 20) und II (n = 21)



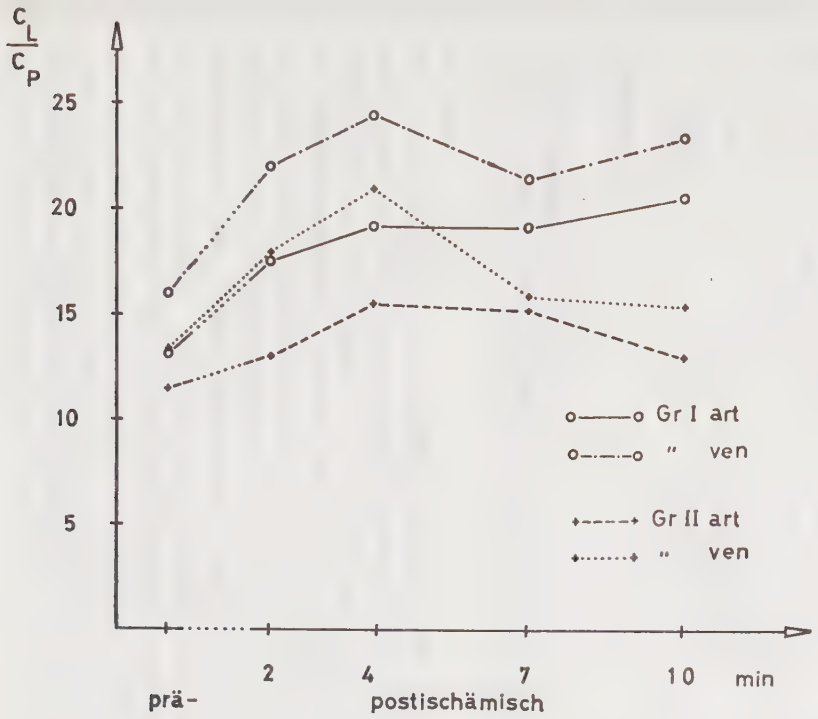
Venös-arterielle Prozentverhältnisse der Lactat- u. Pyruvatkonzentrationen Gruppe I u. II

Die an sich willkürliche Gruppeneinteilung wird von dem biologischen Gesichtspunkt unterstützt,daß es sich in der Gruppe II um Patienten handelt,bei denen neben Ruheschmerzen bereits Gewebsuntergänge vorliegen.Die Ruhedurchblutung distal des Verschlusses ist in solchen Fällen hochpathologisch herabgesetzt,während die Patienten ohne Ruheschmerzen eine normale Ruhedurchblutung distal der Gefäßobliteration haben(3). Abgesehen von den höheren Konzentrationen der Gruppe I findet man in beiden Gruppen prinzipiell gleiche Lactatveränderungen. Die Brenztraubensäure reagiert auf die Ischämie zumeist mit einem Konzentrationsabfall,und zwar in der Gruppe I deutlicher als in der Gruppe II.Zudem ist zu bemerken,daß sich im Gegensatz zur Milchsäure die stärkeren Veränderungen arteriell abspielen.

2) Venös-arterielle Prozentverhältnisse und arterio-venöse Differenzen(Abb.VIII).

a) Gruppe I

	Lactat			Pyruvat		
	$\frac{C_v}{C_a} \cdot 100$	$s_{\bar{x}}$	D	$\frac{C_v}{C_a} \cdot 100$	$s_{\bar{x}}$	D
1)	103	$\pm 4_{P=0.01}$	+0.1	86	±3	+0.25
2)	119	± 4	-3.3	97	±7	+0.03
3)	127	±12	-2.9	97	±7	+0.01
4)	135	±18	-3.6	103	±6	+0.07
5)	107	± 2	-0.9	103	±5	+0.01



Lactat - Pyruvat - Quotienten der Gruppen I (n = 20) u. II (n = 21)

Abb. IX

b) Gruppe II

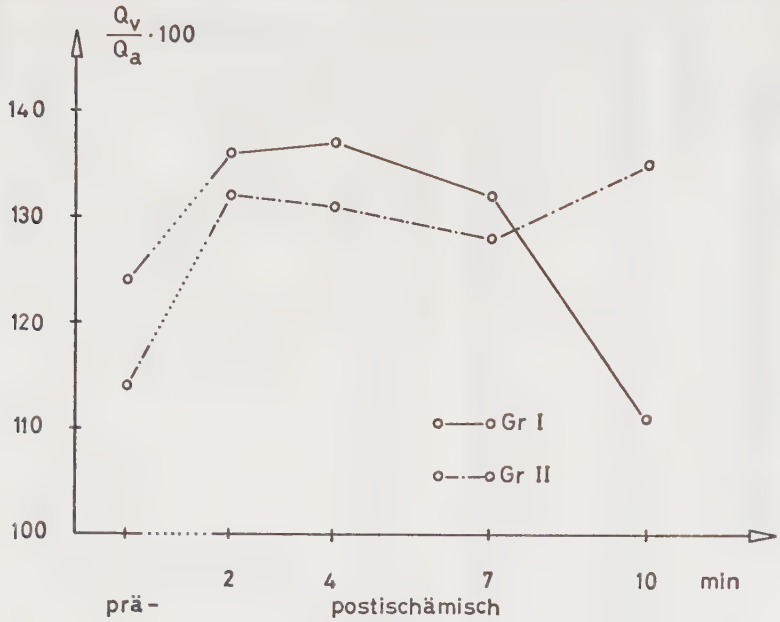
	Lactat $\frac{C_v}{C_a}\cdot 100$	$s_{\bar{x}}$	D	Pyruvat $\frac{C_v}{C_a}\cdot 100$	$s_{\bar{x}}$	D
1)	104	$\pm 5_{P=0.05}$	+0.4	100	±9	+0.16
2)	128	±9	-4.4	101	±7	+0.05
3)	126	±9	-3.5	97	±3	+0.12
4)	119	±5	-3.2	92	±5	+0.16
5)	126	±7	-3.0	96	±6	+0.14

Obwohl die Gruppe II beim Lactat nicht die Maximalhöhe des Verhältnisses der Gruppe I erreicht,ist doch der Anstieg steiler.Ein Wiederabfall wie in Gruppe I ist außerdem nicht vorhanden.
Beim Pyruvat zeigt die Gruppe I deutlich die stärkeren Veränderungen im Sinne einer relativen Zunahme der venösen Konzentrationen.

3) Das Verhältnis von Lactat zu Pyruvat(Abb.IX).

a) Gruppe I

	Lactat(mg/100ml)/Pyruvat(mg/100ml) art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$
1)	13.1	$\pm 1.0_{P=0.05}$	16.0	$\pm 1.0_{P=0.01}$
2)	17.6	±1.6	22.1	±2.0
3)	19.3	±1.9	24.4	±2.5
4)	19.2	±2.4	21.5	±2.9
5)	20.5	±1.6	23.4	±2.6



Venös-arterielles Prozentverhältnis der Lactat-Pyruvat-Quotienten

Gruppe I (n=19) und II (n=19)

Abb. X

b) Gruppe II

	Lactat(mg/1ooml)/Pyruvat(mg/1ooml)			
	art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$
1)	11.6	±0.9	13.3	$\pm 1.2_{P=0.05}$
2)	13.1	±1.1	17.9	±2.0
3)	15.6	±2.3	21.0	±3.0
4)	15.3	±1.7	15.9	±1.7
5)	13.0	±1.5	15.4	±1.2

Gemeinsam ist beiden Gruppen der Anstieg der Quotienten nach der Ischämiebelastung,venös jeweils deutlicher als arteriell. Die arteriellen Quotienten liegen durchweg unter den venösen. Die Gruppe der leichteren Erkrankungen zeigt sowohl die größeren Quotienten als auch die stärkeren postischämischen Anstiege.

4) Venös-arterielle Prozentverhältnisse der L/P-Quotienten (Abb.X).

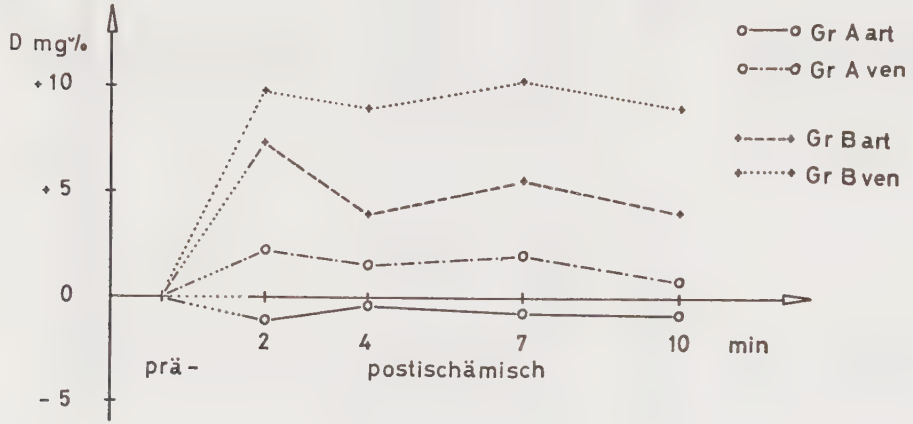
a) Gruppe I

b) Gruppe II

	$\frac{Q_v}{Q_a}\cdot 100$	$s_{\bar{x}}$	$\frac{Q_v}{Q_a}\cdot 100$	$s_{\bar{x}}$
1)	124	± 6	114	±7
2)	136	±15	132	±9
3)	137	±11	131	±8
4)	132	±15	128	±9
5)	111	± 6	135	±9

Während in der Gruppe I etwas hähere Maximalwerte erreicht werden,ist in der Gruppe II ein steilerer Anstieg und ein längeres Halten des erhöhten Niveaus festzustellen.

Abb. XI



Lactatkonzentrationen der Gruppen A(n=22) und B(n=16)

Differenz zum präischämischen Wert

C) Abhängigkeit der unter Ischämie beobachteten Metabolitveränderungen von der Ischämiedauer.

Anhand des Verhaltens der Milch- und Brenztraubensäure im Blut soll nun untersucht werden, ob und wie sich eine verschieden lange Ischämiebelastung auf den Stoffwechsel der betroffenen Muskulatur in unterschiedlicher Weise auswirkt.
Eine Gruppe von 22 Patienten mit einer mittleren operativen Ischämieeinwirkung von 4omin. wird einer zweiten Gruppe von 16 Patienten mit einer mittleren Ischämiedauer von 78min. gegenübergestellt, wobei sich die Stadien nach LERICHE ungefähr gleichmäßig auf beide Gruppen verteilen.

1) Lactat- und Pyruvatkonzentrationen (Abb.XI, XII).

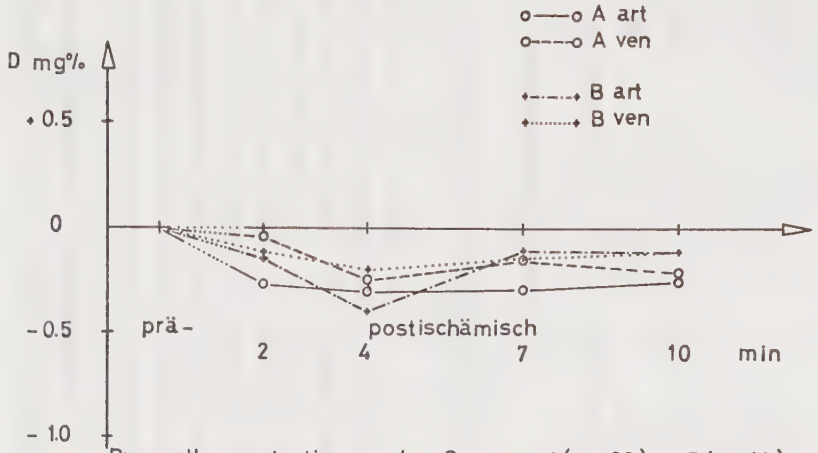
a) Gruppe A (Ischämiezeit 4omin.)

Lactat (in mg/1ooml Vollblut)				Pyruvat (in mg/1ooml Vollblut)			
art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$	art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$
1) 2o.8	±2.o	19.9	±1.7	1.73	±o.1	1.51	±o.1
2) 19.7	±2.3	22.1	±2.2	1.46	±o.1	1.47	±o.2
3) 2o.5	±2.1	21.5	±2.3	1.43	±o.1	1.27	±o.1
4) 2o.1	±2.3	21.8	±2.3	1.44	±o.2	1.36	±o.2
5) 2o.o	±2.1	2o.7	±1.9	1.48	±o.2	1.3o	±o.1

b) Gruppe B (Ischämiezeit 78min.)

Lactat (in mg/1ooml Vollblut)				Pyruvat (in mg/1ooml Vollblut)			
art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$	art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$
1) 17.1	$\pm 2.1_{P=0.05}$	17.7	$\pm 1.9_{P=0.01}$	1.52	±o.2	1.35	±o.2
2) 24.4	±3.1	27.5	±3.1	1.37	±o.1	1.23	±o.1
3) 21.o	±3.1	26.4	±2.8	1.13	±o.1	1.15	±o.1
4) 22.7	±3.o	28.o	±2.8	1.41	±o.2	1.21	±o.1
5) 21.2	±3.1	26.4	±2.3	1.4o	±o.2	1.24	±o.1

Abb. XII



Pyruvatkonzentrationen der Gruppen A(n=22) u. B(n=14)
Differenzen zum präischämischen Wert

Zu einem besseren Vergleich der Wirkungen verschieden langdauernder Ischämiebelastung werden die Differenzen der postischämischen Werte zum gleich Null gesetzten präischämischen Wert gebildet.

a) Gruppe A

b) Gruppe B

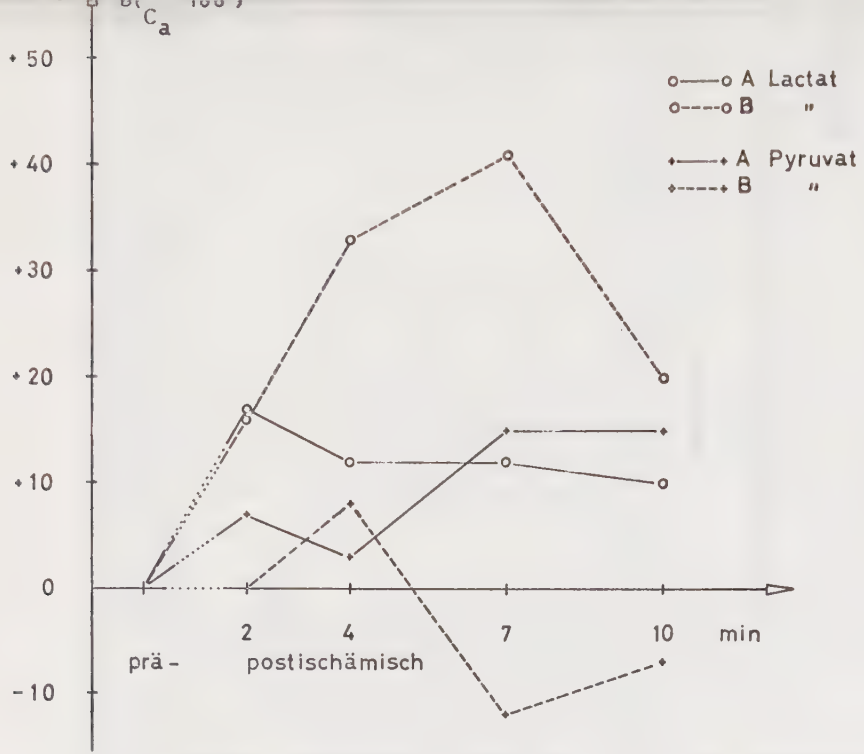
	Lactat		Pyruvat		Lactat		Pyruvat	
	art.	ven.	art.	ven.	art.	ven.	art.	ven.
1)	0.0	0.0	0.00	0.00	0.0	0.0	0.00	0.00
2)	-1.1	+2.2	-0.27	-0.04	+7.3	+ 9.8	-0.15	-0.12
3)	-0.3	+0.6	-0.30	-0.24	+3.9	+ 8.7	-0.39	-0.20
4)	-0.7	+1.9	-0.29	-0.15	+5.6	+10.3	-0.11	-0.14
5)	-0.8	+0.8	-0.25	-0.21	+4.1	+ 8.7	-0.12	-0.11

Ganz eindeutig finden sich in der Gruppe unter längerer Ischämiebelastung arteriell wie venös die stärkeren Lactatanstiege. Ähnlich deutliche Unterschiede lassen die Veränderungen der Brenztraubensäure nicht erkennen.

2) Venös-arterielle Prozentverhältnisse(Abb.XIII).

a) Gruppe A

	Lactat		Pyruvat	
	$\frac{C_v}{C_a} \cdot 100$	$s_{\bar{x}}$	$\frac{C_v}{C_a} \cdot 100$	$s_{\bar{x}}$
1)	99	± 4 $P=0.01$	89	± 6
2)	116	± 6	96	± 6
3)	111	± 6	92	± 5
4)	111	± 5	104	± 6
5)	109	± 4	104	± 6



Venös-arterielle Prozentverhältnisse der Lactat-und Pyruvatkonzentrationen
Differenz zum präischämischen Wert

Gruppe A u. B

Abb. XIII

b) Gruppe B

	Lactat $\frac{C_v}{C_a} \cdot 100$	$s_{\bar{x}}$	Pyruvat $\frac{C_v}{C_a} \cdot 100$	$s_{\bar{x}}$
1)	110	± 6	97	±9
2)	126	± 9	97	±8
3)	143	±16	105	±8
4)	151	±23	85	±6
5)	130	±10	90	±5

Es werden nun wieder die Differenzen zum präischämischen Wert gebildet.

a) Gruppe A

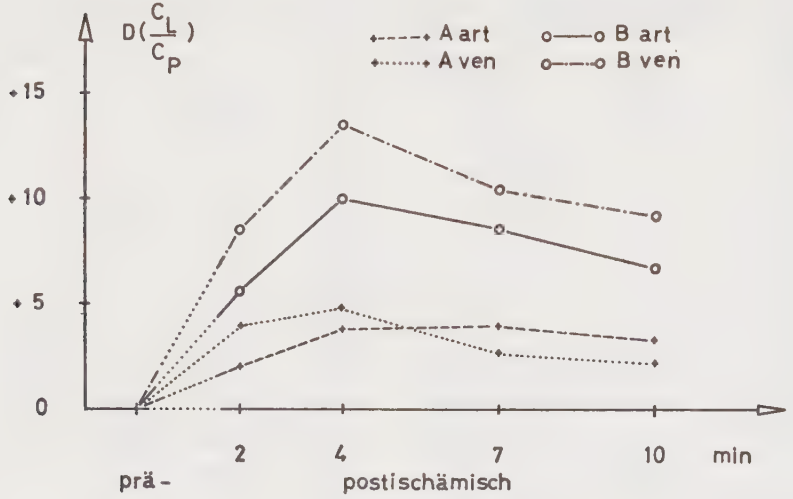
	Lactat D	Pyruvat D
1)	0	0
2)	+17	+ 7
3)	+12	+ 3
4)	+12	+15
5)	+10	+15

b) Gruppe B

	Lactat D	Pyruvat D
1)	0	0
2)	+16	0
3)	+33	+ 8
4)	+41	-12
5)	+20	- 7

Die unter längerer Ischämieeinwirkung stehende Gruppe läßt die stärkeren venösen Lactatveränderungen im Sinne eines Anstiegs über die arteriellen Werte hinaus erkennen. Beim Pyruvat liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt, in der Gruppe B zeigt sich eine fallende Tendenz.

Abb. XIV



Lactat-Pyruvat-Quotienten der Gruppen A (n=22) und B (n=14)

Differenzen zum präischämischen Wert

3) Das Verhältnis von Lactat zu Pyruvat(Abb.XIV).

a) Gruppe A

	Lactat(mg/1ooml)/Pyruvat(mg/1ooml)			
	art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$
1)	12.1	±1.2	14.5	$\pm 1.0_{P=0.05}$
2)	14.1	±1.2	18.4	±2.0
3)	15.9	±1.6	19.3	±1.8
4)	16.0	±1.6	17.2	±1.3
5)	15.4	±1.1	16.7	±1.2

b) Gruppe B

	Lactat(mg/1ooml)/Pyruvat(mg/1ooml)			
	art.	$s_{\bar{x}}$	ven.	$s_{\bar{x}}$
1)	11.8	$\pm 1.2_{P=0.05}$	14.4	$\pm 1.5_{P=0.01}$
2)	17.4	±2.0	22.9	±2.6
3)	21.8	±3.7	27.9	±4.8
4)	20.4	±3.8	24.8	±4.7
5)	18.5	±3.2	23.6	±3.9

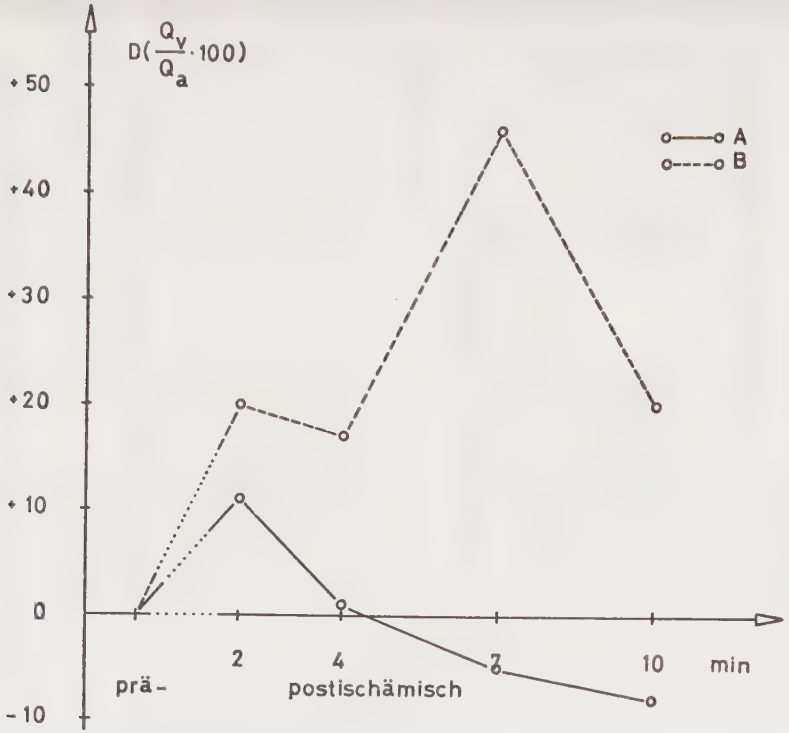
Es folgt die Differenzbildung:

a) Gruppe A

	art. D	ven. D
1)	0.0	0.0
2)	+2.0	+3.9
3)	+3.8	+4.8
4)	+3.9	+2.7
5)	+3.3	+2.2

b) Gruppe B

	art. D	ven. D
	0.0	0.0
	+ 5.6	+ 8.5
	+10.0	+13.5
	+ 8.6	+10.4
	+ 6.7	+ 9.2



Venös-arterielles Prozentverhältnis der Lactat-Pyruvat-Quotienten
Differenzen zum präischämischen Wert
Gruppen A (n=22) u. B(n=12)

Abb. XV

Sowohl arteriell als auch venös steigt der Lactat-Pyruvat-Quotient der Gruppe B deutlicher an als in der Vergleichsgruppe. Das nun folgende Prozentverhältnis macht die lebhafteren Veränderungen auf der venösen Seite deutlich.

4) Venös-arterielles Prozentverhältnis der L/P-Quotienten (Abb.XV).

a) Gruppe A

	$\frac{Q_v}{Q_a} \cdot 100$	$s_{\bar{x}}$
1)	119	± 7
2)	130	±11
3)	120	± 7
4)	114	± 9
5)	111	± 6

b) Gruppe B

$\frac{Q_v}{Q_a} \cdot 100$	$s_{\bar{x}}$
123	± 8
143	±12
140	±12
169	±20
143	±11

Differenzen:

a) Gruppe A

	D
1)	0
2)	+11
3)	+ 1
4)	- 5
5)	- 8

b) Gruppe B

D
0
+20
+17
+46
+20

Während in der Gruppe A nach einem Anstieg des Verhältnisses ein Abfall unter den Ausgangswert zu beobachten ist, bietet die

Gruppe B ein erheblich stärkeres Ansteigen des Verhältnisses mit Halten dieses erhöhten Niveaus.

Diskussion

Die Milchsäurebildung im Muskel entsteht nur im Zusammenhang mit der Glykolyse als Mittel zum Zweck der anaeroben Energiegewinnung(16).Sie stellt gewissermaßen ein Notaggregat dar, das die Zelle für einige Zeit unabhängig von der O_2-Versorgung macht,allerdings auch nur 1/19 der aeroben Energieausbeute ermöglicht(14,22).
Die Bedeutung der Brenztraubensäurereduktion zur Milchsäure liegt darin,daß bei diesem Schritt das im Verlauf der Glykolyse reduzierte Coenzym NAD^+ wieder oxydiert und dadurch dem Glucoseabbau erneut zur Verfügung gestellt wird(14).
Da die Milchsäure keine weitere Stoffwechselfunktion,es sei denn über Dehydrierung zur Brenztraubensäure,hat,sog. "dead-end" metabolic status(13,15),verschiebt sich durch ihre Anhäufung in der Zelle die Lactat-Pyruvat-Relation.Ein hoher Lactat-Pyruvat-Quotient aufgrund dieser "excess lactate"-Bildung(13) zeigt Gewebehypoxie an(13,15).
Demgemäß findet sich auch in entsprechenden Untersuchungen unter Arbeits- oder anderer hypoxischer Kreislaufbelastung ein Anstieg des Lactat-Pyruvat-Quotienten(2,4,9,1o,13,15,28).
Das "excess lactate" korreliert gut mit dem O_2-Verbrauch in der Erholungsphase,ist also die Sauerstoffschuld,deren Abtragung in der aeroben Beseitigung eben dieser "überschüssigen" Milchsäure besteht(13,16,18,25).
Das Lactat ist in einem zwischen Muskel und Leber bestehenden Kreislauf einbezogen: die Milchsäure aus dem Muskel wird mit dem Blut in die Leber fortgespült,wo sie wieder zum Glykogenaufbau dient.Gleichzeitig ist der Muskel in der Lage,aus dem Blut Glucose zum Aufbau seines Glykogens zu resorbieren(CORI-Zyklus)(22).

Die Bedingungen,denen die von uns untersuchte Muskulatur während der Operation unterlag,waren charakterisiert durch 1)Ischämie, 2)Relaxation und 3)Narkose.

Die Ischämie hat über die Anoxie hinaus den zusätzlichen negativen Effekt,daß Nähr- und Spülfunktion des Blutes ausfallen(26).Dem Ausfall der Spülfunktion käme insofern die größere Bedeutung zu,als die während der Ischämie anfallende Milchsäure durch intrazelluläre Azidose eine Enzymlähmung verursachen soll.Danach stirbt die Zelle an Verwertungsstörung und nicht an Hunger(24).
Aufgrund elektronenmikroskopischer Befunde wird eine schon nach 1o Minuten Ischämie durch Schwellung der Mitochondrien einsetzende Schädigung der Atmungskette angegeben(24).Diese intraischämische Schwellung ist als Zeichen für eine relative Ischamie zu werten,denn infolge des ansteigenden osmotischen Druckes durch Stapelung von Stoffwechselprodukten wird Wasser aus umliegenden durchbluteten Gebieten aufgenommen(24).

Durch die verabreichten Relaxantien befindet sich der Muskel in einem Zustand der Entspannung.Er ist deshalb nicht einem eine Sauerstoffschuld durch vermehrte Arbeit eingehenden Muskel vergleichbar.

Sedative und Inhalationsnarkotica greifen in die Funktion der Leber ein.Bei der Behandlung von Tetanuskranken verringerte sich durch entsprechende Maßnahmen die Durchblutung der Leber um 12-36%.Die Funktion der Leberzelle wurde bis um 46% vermindert(2o).Auch einige gebräuchliche Inhalationsanaesthetika sind fakultativ leberzellschädigend(27).Abhängig vom Mittel sank die Leberdurchblutung z.B. in Halothannarkose um 31% und um weitere 1o% 1 Stunde nach Operationsbeginn(21).
Ein anderer Narkoseeinfluß ist in den nach Narkoseeinleitung als Ausdruck des Excitationsstadiums einsetzenden generalisierten krampfartigen Muskelkontraktionen zu sehen.

Die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen starken Konzentrationsanstiege von Lactat und Pyruvat vom pränarkotischen bis zum präischämischen Blutentnahmezeitpunkt müssen als Folge

dieser Kontraktionen aufgefaßt werden.Das Ausmaß des Anstiegs, das unter der folgenden Ischämiebelastung nicht mehr erreicht wird,und das fast gleiche Verhalten im arteriellen wie venösen Blut deuten darauf hin,daß anaerobe Vorgänge in weiten Teilen der Muskulatur stattgefunden haben müssen.Die Anzahl von nur vier untersuchten Patienten bedingt allerdings eine starke Einschränkung der Aussagekraft.

Die Einwirkung der operativen Ischämie im Bereich einer Extremität läßt sich bei fast völliger arterieller Konstanz im Ansteigen der venösen Milchsäurekonzentration erkennen.Die Beträge der sich ins Negative kehrenden a-v-Differenzen nehmen stark zu. Die insgesamt geringeren Veränderungen der Brenztraubensäurekonzentration zeigen sich arteriell deutlicher als venös zunächst in einem Abfall mit nachfolgendem Wiederanstieg.Die positiven a-v-Differenzen nehmen ab.
Für die durchweg erhöhten arteriellen Lactatblutspiegel kann möglicherweise eine Leberfunktionsschwäche verantwortlich zu machen sein,so daß vermehrt anfallendes Lactat nicht zum Aufbau des Leberglykogens verbraucht werden kann.Eine Abhängigkeit der Leberfunktionsschädigung von der Dauer der Narkose scheint sich in folgender Polarität im arteriellen Blut abzuzeichnen:
kürzere Ischämie - Konzentrationsabfall des Lactats;längere Ischämie - Konzentrationsanstieg.
Das Abfallen der Pyruvatkonzentration in der Ischämie ist mit den vorliegenden besonderen Bedingungen zu erklären.Bei Muskelarbeit wird allgemein ein Konzentrationsanstieg auch der Brenztraubensäure beobachtet,wenn er auch nicht das Ausmaß des Lactatanstiegs erreicht und diesem nicht parallel geht(2,10,13, 22,28).Dieser Anstieg ist verständlich als vervielfachter anaerober Glucoseabbau zur Kompensation der erheblich reduzierten anaeroben Energieausbeute(PASTEUR-Effekt,14,22).
Die Ischämie und die Relaxation schaffen demgegenüber Bedingungen in der Zelle,die einen stark erhöhten Glucoseumsatz nicht nötig machen.So kann der narkosebedingte hohe Blutspiegel während der

Ischämie gesenkt werden.Ein leichter darauffolgender Wiederanstieg der Pyruvatkonzentration läßt sich als Milchsäurebeseitigung über Brenztraubensäure in der Erholungsphase erklären(2,28).

Im Vergleich der Stadien zeigen die fortgeschritteneren Erkrankungen bei gleichem postischämischem Anstieg der venösen Lactatkonzentration über den arteriellen Wert ein Beharren auf diesem erhöhten Niveau,während die Gruppe I im weiteren Verlauf einen Abfall des Verhältnisses bzw. eine Abnahme der a-v-Differenz aufweist.
Auch die insgesamt geringeren Pyruvatveränderungen unterscheiden sich in den Vergleichsgruppen.Durch das starke Absinken der arteriellen Konzentration in der Gruppe I werden die postischämischen a-v-Differenzen sehr klein,während sie bei den schwereren Erkrankungen nach einem ersten postischämischen Abfall gleich wieder den Ausgangswert erreichen.
Die prinzipiell gleichen Veränderungen der Lactat-Pyruvat-Quotienten in beiden Gruppen lassen beim Beziehen der venösen Quotienten auf die korrespondierenden arteriellen Werte Unterschiede erkennen.Ganz ähnlich wie die venöse Milchsäurekonzentration hält sich auch der Lactat-Pyruvat-Quotient der schwereren Erkrankungen länger auf dem erhöhten venösen Niveau nach der Ischämie.

Zwischen Ischämiedauer und Energieabbau besteht eine Proportionalität.Nach vier Stunden soll die Skelettmuskulatur alle Reserven verloren haben(5).Je länger die Ischämie,desto länger auch der postischämische Wiederaufbau der Zellfunktionen.Das postischämische Ödem zeigt eine entsprechende Abhängigkeit(1, 24).
Diesen Beobachtungen entspricht unser Ergebnis.Deutlich stärker sind die postischämischen Anstiege der Milchsäure und des Lactat-Pyruvat-Quotienten unter längerer Ischämiebelastung zu erkennen.Auch das Halten des postischämisch erhöhten Niveaus

bei den Verhältnisbildungen kommt klar zum Ausdruck.Die Unterschiede im Pyruvatverhalten ähneln prinzipiell denen beim Vergleich der Schweregrade der Erkrankungen.

Diese Befunde weisen darauf hin,daß der länger unter ungünstigen Bedingungen gestandene Muskel trotz nachfolgender O_2-Zufuhr die Belastungen einer Ischämie schwerer überwindet. Dies gilt sowohl für die Muskulatur der Patienten mit Ruheschmerzen und Nekrosen als auch für diejenige,deren Stoffwechsel länger der Blutunterbrechung ausgesetzt war.
Es ist anzunehmen,daß der Muskel aufgrund einer stärker geschädigten Atmungskette auch postischämisch nicht gleich auf die Anaerobiose verzichten kann.Möglicherweise reduziert die Zelle deshalb noch arteriell herangebrachtes Pyruvat zu Lactat um das im Verlauf der Glykolyse entstandene reduzierte Coenzym NAD^+ wieder zu dehydrieren.

Zusammenfassung

Es wurde die Einwirkung einer intraoperativen Ischämie während Operationen arterieller Verschlüsse der unteren Gliedmaßen auf das Lactat- und Pyruvatverhalten im Blut in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und von der Dauer der Ischämie untersucht.

1) Die Metabolitblutspiegel steigen auf die Narkoseeinleitung hin stark an und liegen darauf in ihren Mittelwerten ständig oberhalb der Norm.
2) Unter der Ischämieeinwirkung nehmen die auf die arteriellen Werte bezogenen venösen Lactatkonzentrationen, Lactat-Pyruvat-Quotienten und schwächer auch Pyruvatkonzentrationen des Gesamtkollektivs zu.
3) In der Gruppe der schwereren Erkrankungen halten sich diese Verhältnisse der Lactatkonzentrationen und L-P-Quotienten postischämisch auf ihrem erhöhten Niveau, während die Vergleichsgruppe im weiteren Verlauf ein Absinken zeigt. Bei den Pyruvatverhältnissen bieten die leichten Stadien steigende, die schweren Stadien fallende Tendenz.
4) Deutlicher, aber prinzipiell gleich, sind die Unterschiede in Abhängigkeit von der Ischämiedauer. Dabei entspricht die kürzere Ischämiedauer den leichteren, die längere Ischämieeinwirkung den schwereren Erkrankungen.
5) Es kommt also durch die intraoperative Ischämie bei Rekonstruktion der vorgeschalteten Arterienabschnitte zu einer Stoffwechselumstellung im Sinne der Anaerobiose, die im Blut der Gliedmaße am Glucosestoffwechsel nachweisbar ist. Je schwerer die Ausgangslage (bereits insuffiziente Ruhedurchblutung) und je länger die Ischämiedauer, umso schwerer und anhaltender ist die Umstellung des Glucosestoffwechsels.
6) Postoperative Störungen, wie die Ödembildung der abhängigen Gliedmaße, werden daraus verständlich; es ist anzunehmen, daß sie in der nachgewiesenen Stoffwechselumstellung ihr pathogenetisches Korrelat besitzen.

Schrifttum

1) BECKER,H.M. : Über das postischämisch auftretende Ödem.Zbl.Chir.93,1529(1968).

2) BOLT,W.,W.HOLLMANN, K.T.SCHILD,H.VALENTIN, H.VENRATH : Über den Brenztraubensäure- u. Milchsäurespiegel im Blut bei Arbeit. Ärztl.Wschr.11,656(1956).

3) EDHOLM,O.G.,S.HOWARTH, E.P.SHARPEY-SCHAFER : Resting blood flow and blood pressure in limbs with arterial obstruction. Clin.Sc.10,361(1951).

4) GOLDSMITH,G.A. : The blood lactate-pyruvate relationship in various physiologic and pathologic states.Amer.J.med.Sci. 215,182(1948).

5) HAMPERL,H. : Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Springer,Berlin-Heidelberg-New York, 27,103(1966).

6) HARMAN,J.W.,R.P.GWINN : A histologic and chemical study of necrosis of skeletal muscle in acute ischemia.Amer.J.Path.24,720(1948).

7) HEBERER,G. : Wiederherstellungschirurgie am arteriellen Gefäßsystem,in:Angiologie, hrsg.v.M.RATSCHOW,Thieme,Stuttgart, 512(1959).

8) HENNING,N. : Klinische Laboratoriumsdiagnostik. Urban & Schwarzenberg,München-Berlin-Wien,26(1966).

9) HILD,R.,TH.BRECHT,H.ZOLG, B.HESS : Blutverteilungs- u. Stoffwechseländerungen in der durchblutungsgestörten Extremität unter dem Einfluß sogenannter gefäßerweiternder Pharmaka.Verh.dtsch.Ges.inn. Med.67,683(1961).

10) HILD,R. : Stoffwechselumstellungen bei arterieller Verschlußkrankheit.Verh. dtsch.Ges.Kreisl.Forsch.29,188 (1963).

11) HOHORST,H.J.,F.H.KREUTZ, TH.BÜCHER : Über Metabolitgehalt u. Metabolit-Konzentrationen in der Leber der Ratte.Biochem.Z.332,18(1959).

12) HUCKABEE,W.E. : Control of concentration gradients of pyruvate and lactate across cell membranes in blood.J.appl.Physiol. 9,163(1956).

13) HUCKABEE,W.E. : Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism.J.clin. Invest.37,244(1958).

14) KARLSON,P. : Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Thieme,Stuttgart(1966).

15) LOWENSTEIN,E.,L.J.ZAROFF: Lactate-pyruvate ratio in surgically produced chronic hypoxemia in dogs.Amer.J.Physiol.210,69(1966).

16) LULLIES,H. : Physiologie II "Animalische Physiologie".Medizin von Heute.Tropon-Werke,Köln-Mülheim(1966).

17) MARX,H. : Pathologische Physiologie der Durchblutung,in:Angiologie,hrsg. v.M.RATSCHOW,Thieme,Stuttgart(1959).

18) MEAKINS,J.,C.N.H.LONG : Oxygen consumption,oxygen debt and lactic acid in circulatory failure. J.clin.Invest.4,273(1927).

19) NEWMAN,E.V. : Distribution of lactic acid between blood and muscle of rats.Amer.J. Physiol.122,359(1938).

2o) PICHLMAYR,I., B.PETERMANN,R.MANZ : Das Verhalten der Leberdurchblutung und Leberfunktion während der Behandlung von Tetanuskranken. Anaesthesist

21) PICHLMAYR,R., I.PICHLMAYR,H.W.PABST, I.KLEMM : Untersuchungen über das Verhalten der Leberdurchblutung während Narkose u. Operation.Langenbeck's Arch.Klin.Chir.313,932(1965).

22) RAPOPORT,S.M. : Medizinische Biochemie.VEB Volk und Gesundheit,Berlin(1966).

23) RATSCHOW,M. : Angiologie.Thieme,Stuttgart(1959).

24) ROTTER,W. : Das morphologische Gewbessubstrat bei gestörter Durchblutung,in: Angiologie,hrsg.v.M.RATSCHOW,Thieme, Stuttgart(1959).

25) SCHNEIDER,M. : Physiologie des Menschen.Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg(1964).

26) SCHNEIDER,M. : Über die Wiederbelebung nach Kreislaufunterbrechung.Thoraxchirurgie 6,95(1958).

27) STÖCKER,L. : Narkose.Thieme,Stuttgart,117(1967).

28) ULMER,W.T.,B.RASCHE : Milch- u. Brenztraubensäurekonzentration im Armvenenblut bei gesunden Versuchspersonen,unter Ruhebedingungen bei venöser Stauung und unter Arbeitsbelastung.Z.ges. exper.Med.145,185(1968).

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Privatdozent Dr.H.M.Becker für die Vergabe dieser Arbeit und Herrn Professor Dr.Dr.h.c. R.Zenker für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik danken.

Lebenslauf

Ich wurde am 29.4.1945 als Sohn des Kaufmanns Helmut Manke und seiner Ehefrau Ursula,geb.Werner,in Göttingen geboren. Im Jahre 1955 zog meine Familie nach Hann.Münden um,wo ich im Frühjahr 1964 das Abitur ablegte.
Nach einjährigem Studium der Psychologie und Rechtswissenschaft an der Universität Göttingen begann ich im Sommer 1965 das Studium der Medizin in Kiel,das ich in Göttingen und München fortsetzte und im Dezember 1970 in München mit dem Examen abschloß.
Zur Zeit absolviere ich meine Medizinalassistentenzeit.